

UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE

CLINIQUE MÉDICALE : PROFESSEUR M. ROCH

INSTITUT PATHOLOGIQUE : PROFESSEUR ASKANAZY

---

# LES OSTÉOSCLÉROSES DIFFUSES

LES

# ANÉMIES OSTÉOSCLÉROTIQUES

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

J. JACQUES MOZER

(de Genève)

---

LIBRAIRIE PAYOT & C<sup>ie</sup>

LAUSANNE - GENÈVE - NEUCHÂTEL

VEVEY - MONTREUX - BERNE

---

1927

Thèse N° 1213.



UNIVERSITÉ DE GENÈVE — FACULTÉ DE MÉDECINE  
CLINIQUE MÉDICALE : PROFESSEUR M. ROCH  
INSTITUT PATHOLOGIQUE : PROFESSEUR ASKANAZY

---

# LES OSTÉOSCLÉROSES DIFFUSES

## LES

# ANÉMIES OSTÉOSCLÉROTIQUES

---

### THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE  
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE  
POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

J. JACQUES MOZER  
(de Genève)

---

LIBRAIRIE PAYOT & C<sup>ie</sup>  
LAUSANNE - GENÈVE - NEUCHÂTEL  
VEVEY - MONTREUX - BERNE

---

1927

Thèse N° 1213.

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M. le professeur Maurice Roch, autorise l'impression de la présente thèse, sans par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

*Genève*, le 4 janvier 1927.

Le Doyen : D<sup>r</sup> M. ROCH.

En présentant cette thèse, nous tenons à exprimer à notre Maître le professeur ASKANAZY notre très grande reconnaissance pour la bienveillance de son accueil à l'Institut Pathologique. Nous le remercions vivement de son aide précieuse dans l'élaboration de ce travail.

Nous prions également notre Maître le professeur ROCH de croire à notre sincère gratitude pour les utiles conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer durant notre stage dans son Service de Clinique médicale. Nous lui gardons une très profonde reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## **Les ostéoscléroses diffuses.**

### **Les anémies ostéosclérotiques.**

---

Sous la dénomination d'« Ostéosclérose diffuse » ou d'« Ostéosclérose généralisée » les auteurs allemands et anglo-saxons comprennent une affection du système hématopoïétique caractérisée par la disparition plus ou moins complète de la moelle des os. Des travées osseuses, plus rarement fibreuses, exagérément épaisses remplacent le tissu myéloïde et le squelette devient dense, dur, compact. Contrairement à ce que l'on voit dans d'autres affections osseuses, seule la texture intérieure de l'os est atteinte, sa morphologie extérieure n'est nullement altérée. On saisit de suite que des modifications hématologiques importantes puissent résulter d'un tel processus étendu à tout le squelette, c'est pourquoi certains auteurs envisageant l'affection du point de vue clinique l'ont également désignée sous le nom d'« Anémie ostéosclérotique ».

A première vue, ce terme d'« ostéosclérose » n'est pas très heureusement choisi ; il semblerait plus explicite de parler de « myélosclérose » puisque c'est le remplacement du tissu myéloïde par du tissu scléreux qui a une importance physiopathologique et non la densité exagérée de l'os environnant dont l'intérêt n'est que de conférer une friabilité plus grande au squelette. Nous verrons cependant que le processus histologique en cause peut varier, que suivant les cas il peut s'agir d'une altération primitive du tissu myéloïde ou au contraire d'une hyperplasie réactionnelle de l'os. Ainsi le terme d'ostéosclérose pris dans le sens suffisamment large de sclérose de

l'os entier a-t-il l'avantage de ne pas préjuger en faveur de l'une de ces deux pathogénies possibles. Nous pensons donc qu'il faut s'en tenir à cette terminologie, si imparfaite soit-elle.

L'ostéosclérose est mieux connue des pathologistes que des cliniciens et le diagnostic n'en est généralement posé qu'à l'autopsie. Ce n'est qu'exceptionnellement qu'il l'a été au lit du malade et pourtant il s'agit là d'une entité anatomo-clinique assez bien caractérisée que nos moyens actuels d'investigation devraient permettre de reconnaître. Cette infériorité de la clinique tient pour une part à la tendance qu'on a dans nombre de « maladies du sang » de se contenter d'un diagnostic hématologique en négligeant trop de rechercher et de préciser la nature du processus morbide primitif des organes hématopoïétiques. L'anémie comme la leucémie sanguine ne sont que des symptômes et pour la compréhension d'ensemble de la maladie, il serait presque toujours utile de pouvoir compléter l'étude hématologique par les constatations histologiques faites sur le système hématopoïétique, si possible du vivant du malade par une biopsie ou tout au moins à l'autopsie ; ce complément d'examen manque à bien des observations qui de ce fait perdent une grande partie de leur intérêt. Si l'aspect du sang traduit bien l'activité fonctionnelle des organes hématopoïétiques, il ne permet par contre qu'imparfaitement d'en apprécier l'état anatomique. Un syndrome hématologique est comparable à un syndrome d'insuffisance rénale, à l'azotémie, à l'albuminurie par exemple dont l'intérêt clinique ou pronostique est considérable mais qui ne renseignent pas sur la nature de l'affection du rein ; la formule sanguine ne suffit pas à elle seule à caractériser une maladie des organes hématopoïétiques, pas plus que l'albuminurie une néphrite ou la glycosurie un diabète.

Ces considérations s'appliquent particulièrement à l'ostéosclérose diffuse qui se présente cliniquement comme une maladie du sang mais sans signes assez caractéristiques pour que l'aspect du sang seul en permette le diagnostic ; la radiographie est nécessaire, et de plus il faut après la mort recourir à un examen histologique précis des organes hématopoïétiques pour pouvoir interpréter exactement le processus en cause.

L'ostéosclérose est rare et de ce fait ne constitue qu'un chapitre d'importance secondaire parmi toutes les myélopathies. La complexité de sa pathogénie nous paraît cependant intéressante ; c'est un syndrome qui comprend plusieurs types anatomo-cliniques bien distincts que nous désirons essayer de séparer et de préciser.

La première observation qui attira l'attention sur ce processus particulier est celle de Heuck (1879). A l'autopsie d'un malade atteint de leucémie myéloïde banale il constata contre son attente une absence presque complète de moelle osseuse, la cavité médullaire de tous les os était comblée par de fines travées osseuses et il n'était possible d'en extraire que de rares parcelles de tissu myéloïde rosâtre. La rate et les ganglions hyperplasiés étaient par contre tels qu'on les rencontre habituellement dans la leucémie. Heuck posa la question du rapport de cette ostéosclérose avec la leucémie mais ne conclut qu'à une coïncidence fortuite, admettant que les lésions leucémiques n'avaient pas dû dans ce cas s'étendre à la moelle dont il mettait l'altération particulière sur le compte de la cachexie du malade. Il est juste de remarquer qu'à cette époque on n'avait que des notions très imprécises sur la participation de la moelle dans l'hématopoïèse et sur son état dans les leucémies.

En 1885, Zahn rapporta sous le nom de lymphosarcomatose multiple de la moelle <sup>1</sup> un cas présentant ceci de remarquable qu'à côté des petits noyaux néoplasiques la moelle était entièrement ossifiée. Le squelette était compact et dur au point qu'il était impossible de sectionner les côtes au sécateur. Du vivant du malade le sang n'avait révélé qu'un peu d'anémie avec une formule leucocytaire banale. Zahn interpréta la sclérose comme un phénomène secondaire à une guérison locale des nodules néoplasiques.

Mais c'est principalement Baumgarten en 1899 qui s'appuyant sur une observation personnelle de pseudoleucémie et sur deux cas de Neumann et de Nothnagel où comme chez le malade de Heuck l'ostéosclérose s'était trouvée associée

<sup>1</sup> Il s'agissait en réalité de ce que nous désignerions aujourd'hui sous le nom de myélomes multiples.

à un état leucémique, développa l'idée que cette sclérose constituait un processus cicatriciel, une sorte de guérison de la myélomatose au niveau de la moelle, que par contre la maladie poursuivait normalement son évolution dans le reste de l'organisme expliquant la splénomégalie myéloïde et la réaction leucémique possible du sang. Cette interprétation de Baumgarten a trouvé sa confirmation dans plusieurs observations subséquentes de Jaksch, de Schwarz, de Schmorl, de Neuwerk et Moritz, etc. où l'on retrouve ce rapport leucémie-ostéosclérose. Mais, si ce rapprochement s'impose, l'interprétation qu'il faut lui donner est peut-être dans certains cas plus complexe que ne l'envisageait Baumgarten. En 1904 le Professeur Askanazy attirait en effet l'attention sur l'apparition possible dans certains cas d'insuffisance de l'hématopoïèse médullaire d'une myélopoïèse extra-osseuse compensatrice. Ce phénomène se réalise grâce à une métaplasie myéloïde de la rate et parfois même du foie. Il put démontrer l'existence de ce processus compensateur dans deux cas de métastases carcinomateuses multiples de la moelle et admit également son intervention possible dans certains cas d'ostéosclérose diffuse. De tels malades se présentent avec une splénomégalie qui peut en imposer pour une leucémie ou une pseudoleucémie car cette compensation souvent plus ou moins imparfaite provoque une réaction myélocytaire du sang comme si la rate maladroite ne parvenait pas à régler l'émission dans le sang des éléments qu'elle a formés. Une différence fondamentale séparerait ainsi ces cas de l'ostéosclérose post-leucémique cicatricielle de Baumgarten; la rate myéloïde serait ici la conséquence de l'altération primitive du squelette et de la moelle, sa transformation constituerait un effort de suppléance de l'organisme et n'aurait nullement la même signification que la rate leucémique.

Assmann en 1906 à l'Institut Pathologique de Genève observa une troisième modalité d'ostéosclérose diffuse indépendante celle-ci de tout état leucémique et sans métaplasie myéloïde de la rate, associée simplement à une anémie aplastique progressive. Ces cas semblent exceptionnels; nous avons eu l'occasion d'en observer un second exemple, comparable à celui d'Assmann, que nous rapporterons plus loin.

Enfin, en 1904, Albers-Schönberg décrit la « Marmor-knochenkrankheit » connue également depuis sous le nom de « Maladie de A. Schönberg ». Il s'y intéressait du point de vue particulier de la radiologie et les cas qu'il observa constituent à notre avis un type à part d'ostéosclérose : affection congénitale, souvent familiale, ne permettant pas une survie très prolongée (quelques années en général, 20 ans dans un cas) et qui semble liée à un trouble déjà fœtal du métabolisme du calcaire.

Nous avons restreint cet exposé historique aux cas importants, pour ainsi dire princeps qui nous permettent de situer dès maintenant différents types d'ostéosclérose que nous préciserons plus loin. Durant ces dernières années quelques cas nouveaux ont été rapportés que l'on peut rattacher à l'une ou l'autre des formes ci-dessus. Cela en porte le total à une trentaine environ ; c'est peu, mais il est certain que les observations se multiplieraient rapidement si l'attention était éveillée de ce côté.

\* \* \*

#### *Observations personnelles.*

##### I. ANÉMIE APLASTIQUE OSTÉOSCLÉROTIQUE.

A. S., Anglais, âgé de 24 ans, entre dans le service du professeur ROCH le 16 juin 1925 avec le diagnostic d'anémie grave. Il a toujours joui d'une bonne santé, ne se souvenant d'avoir eu que la grippe lors de la pandémie de 1918. Il n'a jamais vécu aux colonies et nie toute affection malarique ou syphilitique. On ne relève chez lui aucun antécédent pulmonaire. Dans sa famille, personne n'a présenté des troubles hémophiliques ; lui-même n'a jamais fait d'hémorragie ou d'écchymose insolite. Cependant, il signale que, depuis des années, lorsqu'il se coupe en se rasant, il ne parvient que difficilement à arrêter la petite hémorragie et doit appliquer sur la plaie un morceau de sparadrap. On peut, semble-t-il, voir là la manifestation d'une tendance hémogénique toujours demeurée à peu près latente. Il est chauffeur d'automobile et depuis plusieurs semaines fait avec son maître un voyage en Europe. Il y a un mois, alors qu'il séjournait à Cannes, il est atteint d'une amygdalite double, doit s'aliter et reste quelques jours fébrile jusqu'à ce qu'on lui incise une collection purulente formée au niveau de l'amygdale droite. Il se rétablit promptement et se trouve en état de poursuivre son voyage jusqu'en Suisse. Il

y a une semaine, survient brusquement une éruption purpurique généralisée, sans fièvre et qui s'accompagne d'une hémorragie assez considérable de la gorge (amygdale). Depuis lors, les gencives saignent continuellement. Nous devons à l'obligeance du Dr Oetiker, de Wengen, qui vit le malade à ce moment, les renseignements suivants sur sa formule sanguine :

|              |           |
|--------------|-----------|
| Hb. :        | 48 %      |
| Gl. R. :     | 3.270.000 |
| Gl. B. :     | 4.900     |
| Val. Glob. : | 0,9       |
| Poly. n. :   | 55 %      |
| Lympho. :    | 44 %      |
| Myéloc. n. : | 1 %       |

Quelques jours après, l'état s'aggravant considérablement, le malade est transféré à l'Hôpital de Genève.

Nous nous trouvons en présence d'un jeune homme maigre, très pâle, apyrétique. Il est dyspnéique, cependant l'auscultation des poumons ne révèle rien d'anormal. Le cœur bat à 140, sans souffle ni organique, ni anorganique. Les dents sont saines, mais le collet de chacune d'elle est cerclé d'une zone hémorragique. Le foie, la rate, ne semblent pas augmentés de volume. Dans les urines, on trouve des traces d'urobiline et, dans le culot de centrifugation, des globules rouges peu nombreux.

L'examen du sang fait à l'entrée donne :

|              |           |
|--------------|-----------|
| Hb. :        | 30 %      |
| Gl. R. :     | 1.426.000 |
| Gl. B. :     | 4.960     |
| Val. Glob. : | 0,93      |
| Poly. n. :   | 46 %      |
| Lympho. :    | 50,5 %    |
| Eosino. :    | 1 %       |
| Gd. Mono. :  | 2,5 %     |

Plaquettes sanguines très rares ; un seul myélocyte et aucune hématie nucléée sur deux frottis.

Wassermann : négatif

Hémoculture : négative.

La coagulation se fait en un temps normal ; la rétraction du caillot est légèrement diminuée. Le temps de saignement est nettement prolongé (la ponction veineuse au pli du coude continue de saigner pendant une demi-heure dans le pansement). La simple piqure de la pulpe du doigt provoque une tâche pétéchiale. Des taches purpuriques sont visibles sur le tronc et apparaissent plus nombreuses sur l'avant bras après l'application du lacet.

La pression sanguine est de 12-4 (Vaquez).

Le diagnostic est posé d'anémie aplastique, avec diathèse hémorragique. Une transfusion de 250 cm<sup>3</sup> de sang citraté a pour effet d'arrêter immédiatement les hémorragies gingivales qui ne reparaissent plus pendant deux jours. L'état général du malade pendant une semaine montre une amélioration légère que l'on cherche à renforcer par des injections d'hémostyl.

L'examen du sang donne à ce moment :

|            |           |              |   |
|------------|-----------|--------------|---|
| Hb :       | 35 %      | Myélocytes : | o |
| Gl. R :    | 1.736.000 |              |   |
| Gl. B :    | 3100      | Hém. nucl. : | o |
| Poly :     | 52 %      |              |   |
| Lympho :   | 40 %      |              |   |
| Eosino :   | 1 %       |              |   |
| Mastz :    | 1 %       |              |   |
| Gd. Mono : | 6 %       |              |   |

Temps de saignement (épreuve de Duke) : 29 minutes. Temps de coagulation : 5 minutes ; retraction du caillot très faible.

Brusquement survient une forte hémorragie intestinale. Les globules rouges tombent de suite à 1.000.000. Des injections de coagulène et de gélatine restent sans effet et l'on pratique une seconde transfusion de sang qui a comme la première un bon effet : presque instantanément, les gencives cessent de saigner et l'état critique du malade redevient un peu meilleur. Deux jours après, troisième transfusion de sang, mais la température s'élève à 40° sans que l'auscultation en révèle la cause, et bien que le malade ne saigne plus, il reste faible, somnolent et meurt le surlendemain.

L'autopsie a été faite sous la direction du professeur Askanazy.

Homme assez amaigri (50 Kilogs) avec des téguments fortement décolorés. Sur les gencives, entre les dents, on voit des résidus sanguins brunâtres. Le crâne est symétrique, épais de 3 mm. au niveau du frontal, de 5 mm. vers l'occipital. La zone diploïque est presque inexistante. Les méninges sont pâles, lisses. Le cerveau ne présente rien de particulier, sauf quelques petites taches hémorragiques dans la substance blanche. La base du crâne est normale, notamment les trous des nerfs craniens ne sont pas rétrécis. Le péritoine est lisse ; la rate n'est pas visible à l'ouverture de l'abdomen, elle mesure 12 × 7 × 4,5 cm. et pèse 120 grammes ; sa surface est lisse, bleuâtre ; à la coupe le parenchyme est assez ferme avec des trabécules bien visibles. Le foie pèse 1.320 grammes ; il est lisse, brun ; les acini y sont nettement dessinés.

Les reins ont un parenchyme d'aspect un peu trouble, mais sans signes de néphrite ; la réaction du fer avec le sulfure d'am-

monium y est négative ainsi qu'au niveau du foie et de la rate.

Les poumons n'ont rien de particulier ; le cœur ne présente d'intérêt que par la présence de quelques taches ecchymotiques sous l'endocarde. La muqueuse du sigmoïde et du rectum est tapissée de membranes diphtéroïdes et d'ulcérations.

Les ganglions médiastinaux et mésentériques sont à peine tuméfiés. La moelle osseuse est jaunâtre sur toute la hauteur du fémur ; elle n'est pas difffluente comme on est habitué à la trouver à ce niveau ; elle est au contraire dure, amalgamée intimement avec des trabécules fibreux et osseux plus abondants et plus denses que normalement dont la cavité médullaire est entièrement remplie. Au niveau des vertèbres, la moelle est très pâle, gris rose, elle est également sèche et scléreuse. Les côtes sont dures, difficiles à sectionner ; en les écrasant avec une pince on n'en fait sortir qu'une très petite quantité de suc légèrement rosé.

#### *Examen histologique.*

Les frottis faits avec ce suc médullaire des côtes montrent surtout des cellules adipeuses entre lesquelles on voit quelques lymphocytes et des cellules plasmatiques. Les éosinophiles sont très rares ; les myélocytes, myéloblastes et normoblastes plus exceptionnels encore. On remarque des cellules un peu plus abondantes à un ou deux noyaux vésiculaires et dépourvus de nucléoles dont le protoplasma est basophile et qui semblent être des cellules du réticulum tuméfiées.

Dans les coupes des vertèbres les trabécules osseux forment une charpente presque massive ; la zone corticale est épaissie, les espaces médullaires sont rétrécis au point de simuler des canaux de Havers. Sous le périoste on constate un peu de résorption osseuse avec des ostéoclastes. Dans tout le tissu médullaire il y a abondance de cellules adipeuses, les unes sont atrophiées ; à part quelques rares traînées d'éléments médullaires typiques (myélocytes, myéloblastes) les cellules myéloïdes manquent complètement. Les mégakaryocytes et les érythroblastes sont très rares.

Dans le foie et la rate il n'y a aucune trace d'hématopoïèse. Le centre de certains lobules hépatiques est nécrosé de même que quelques follicules de la rate. Au niveau des reins, légère néphrite glomérulaire et tubulaire. Ces dernières altérations peuvent être mises en rapport avec l'état infectieux du malade plutôt qu'avec l'affection du système hématopoïétique.

En résumé, nous constatons une anémie considérable avec diathèse hémorragique liée à la dégénérescence graisseuse et

scléreuse de la moelle. Deux interprétations peuvent être envisagées. L'angine par laquelle a débuté l'affection pourrait avoir provoqué cette atrophie de la moelle ; mais manifestement les lésions médullaires de sclérose datent de plus d'un mois et l'on doit admettre qu'au contraire l'altération du système hématopoïétique est antérieure, que c'est elle qui a probablement déterminé la gravité de l'infection. Le cas se rapprocherait ainsi de l'aleucie de Franck ou du syndrome plus bénin, plus atténué décrit par P. E. Weil sous le nom d'hémogénie, syndromes tous deux caractérisés par l'anémie, la diathèse hémorragique et la thrombopénie sanguine (diminution des plaquettes) en relation avec un état de dégénérescence plus ou moins grave de la moelle. Mais l'ostéosclérose généralisée n'a jamais été signalée à la base de ces syndromes d'aleucie ou d'hémogénie, elle constitue ici un aboutissement assez particulier de cette dégénérescence complète de la moelle, de cette « panmyéloptisie ».

Notons que tout le système hématopoïétique est atteint, il n'y a aucune velléité de suppléance de l'hématopoïèse nulle part en dehors de la moelle osseuse.

Nous verrons plus loin la signification à accorder à cette ostéosclérose d'un type très exceptionnel et ce qui l'oppose aux autres formes plus fréquentes accompagnées de splénomégalie myéloïde.

## II. OSTÉOSCLÉROSE DIFFUSE AVEC MÉTAPLASIE MYÉLOÏDE DE LA RATE. TUBERCULOSE CHRONIQUE.

W. F., cordonnier, âgé de 59 ans, entre à la clinique médicale de Genève dans le Service du professeur Bard pour splénomégalie et douleurs lombaires.

Il est difficile d'obtenir de lui des renseignements précis car son développement psychique est très rudimentaire. Il a eu la variole en 1871. Il se plaint de souffrir depuis quelques années de bronchites qui récidivent chaque hiver et de troubles dyspeptiques mal définis. D'après les renseignements obtenus sur un séjour hospitalier fait l'année précédente, il était déjà atteint à ce moment d'une splénomégalie considérable, et un examen hématologique sommaire avait donné :

|          |           |
|----------|-----------|
| Hb. :    | 90 %      |
| Gl. R :  | 4.651.000 |
| Gl. B. : | 4.695     |

Il est actuellement, lors de ce deuxième séjour à l'Hôpital, cachectique et irrégulièrement fébricitant.

A l'examen, le cœur ne présente rien d'anormal ; le système

respiratoire n'attire l'attention que par une submatité des deux sommets signant une ancienne bacillose probable et quelques râles aux bases. BK : o. Par contre, on est de suite frappé par la grosseur de la rate descendant jusqu'à la région pubienne et dont on palpe facilement les incisures. Le foie dépasse d'un doigt le rebord costal, il est lisse, peu sensible. Il n'y a pas d'ascite ; on note du subictère qui date d'assez longtemps au dire du malade. Des douleurs lombaires et dorsales font suspecter un Mal de Pott ou du rhumatisme.

L'examen du sang donne :

|              |           |
|--------------|-----------|
| Hb.          | 45 %      |
| Gl. R. :     | 3.000.000 |
| Gl. B. :     | 3.875     |
| Poly. n. :   | 71 %      |
| Lympho. :    | 28 %      |
| Gd Mono. :   | 1 %       |
| Eosino :     | 0         |
| Myélocyte :  | 0         |
| Hém. Nucl. : | 1 %       |

La résistance globulaire est un peu diminuée. Aucun signe de diathèse hémorragique. Au cours d'aucun examen de sang il n'a été observé de poussée myélocytaire.

Le diagnostic est posé de Maladie de Banti (?)

Rapidement le malade se cachectise et meurt de bronchopneumonie.

L'autopsie (186/08) faite sous la direction du professeur Askanazy montre :

Crâne d'épaisseur normale avec absence presque complète de diploé. Cerveau : R. d. p. Les cartilages costaux sont calcifiés ; les côtes sont particulièrement difficiles à sectionner. Il est presque impossible d'en exprimer du suc médullaire. La zone corticale est très épaissie.

Cœur : r. d. p. Poumons : bronchite purulante et foyers bronchopneumoniques. Des petits nodules tuberculeux anciens et calcifiés se voient aux deux sommets.

Trois petits abcès froids tuberculeux sont en rapport avec des caries peu étendues des vertèbres D VII, D VIII et L V. Les vertèbres sont très dures ; d'abondants trabécules osseux en occupent toute l'épaisseur ; il ne subsiste que quelques restes de moelle brun pâle. La diaphyse du fémur est également dense ; la moelle est envahie par le tissu osseux.

La rate pèse 1,200 Kil., mesure 28 × 14 × 5 cm. Elle est assez ferme extérieurement, mais à la coupe, sa pulpe est diffuente,

rouge grisâtre avec un infractus récent. Le foie pèse 2,100 Kil. ; il est légèrement cirrhotique et donne avec le sulfure d'ammonium une forte réaction noire (hémosidérose).

### *Examen Histologique.*

Les coupes des vertèbres et des côtes montrent un fort épaississement des trabécules osseux de la spongieuse qui dessinent un réseau de très fines mailles. (Dans les vertèbres quelques trabécules présentent la structure en mosaïque décrite par Schmorl dans l'ostéite fibreuse). La zone corticale est épaissie. Le tissu médullaire est très restreint du fait de la sclérose, mais là où il subsiste il traduit une activité hématopoïétique assez intense : les cellules adipeuses sont rares, les érythroblastes et les mégakaryocytes sont abondants de même que les myélocytes neutro et éosinophiles.

Dans la rate on note un léger épaississement du réticulum ; les follicules sont petits. Dans la pulpe, myélocytes, myéloblastes, érythroblastes et mégakaryocytes sont en abondance. Forte hémosidérose splénique.

En résumé, l'hématopoïèse est réduite pour ainsi dire quantitativement dans la moelle du fait de la sclérose, mais le tissu myéloïde restant est en activité, il n'est pas dégénéré comme dans le cas précédent ; la rate myéloïde semble suppléer partiellement à l'insuffisance de la moelle ; cette intervention apparaît d'autant plus opportune que la forte hémosidérose traduit une destruction exagérée des globules rouges.

### III. OSTÉOSCLÉROSE LÉGÈRE AVEC MÉTAPLASIE MYÉLOÏDE DE LA RATE.

Une femme de 24 ans entre à la Clinique Médicale en juin 1926 pour une septicémie et une endocardite consécutives à un avortement. Dans ses antécédents personnels et familiaux on ne relève rien de particulier à part une rougeole et une grippe ; elle s'est toujours bien portée.

Avortement provoqué et curetage il y a trois semaines ; dès le lendemain la température s'élève et elle est envoyée à la Maternité dans le service du professeur Beuttner où elle est traitée pendant 15 jours. Les symptômes locaux s'amendent, mais vu l'apparition d'une endocardite, la malade est transférée à la Clinique Médicale.

On constate un état septique grave avec foyer d'hépatisation pulmonaire à la base droite et endocardite mitro-aortique

certaine. La rate est augmentée à la percussion ; le foie est volumineux. L'hémoculture reste stérile.

L'examen du sang donne :

|              |           |
|--------------|-----------|
| Hb. :        | 65 %      |
| Gl. rouges : | 3.180.600 |
| Gl. blancs : | 33.480    |
| Poly :       | 82 %      |
| Lympho :     | 16 %      |
| Gd. mono :   | 1 %       |
| Mastz :      | 1 %       |

Fièvre irrégulière, frissons. Malgré un abcès de fixation et des injections de trypaflavine la malade meurt au bout de quelques jours.

A l'autopsie, (Institut Pathologique 312/26) on constate à côté de l'endocardite ulcéreuse prévue, de l'ostéosclérose des côtes et des vertèbres qui sont sèches, dures à sectionner. La moelle y est rouge clair, elle est rouge également jusqu'au 1/3 inférieur du fémur. Au microscope on trouve dans la rate des foyers myéloïdes disséminés et dans le foie des traces d'hématopoïèse avec quelques myéloblastes et des mégakaryocytes.

En résumé, septicémie aiguë avec anémie moyenne et banale. Léger degré d'ostéosclérose diffuse et moelle active ; hyperplasie myéloïde de la rate et traces d'hématopoïèse hépatique.

#### IV. OSTÉOSCLÉROSE POST-LEUCÉMIQUE.

Un homme de 52 ans est atteint depuis deux ans de leucémie myéloïde. L'affection s'est surtout caractérisée par une splénomégalie considérable, la formule sanguine est toujours restée subleucémique (5 à 25.000 globules blancs avec 1 à 15% de myélocytes). Il a subi un traitement radiothérapique assez intense ; plusieurs séries d'irradiations ont eu un effet favorable sur la splénomégalie mais depuis quelques mois l'anémie s'est aggravée et au moment de son hospitalisation à la Clinique Médicale elle se complique de diathèse hémorragique.

L'examen du sang nous montre à ce moment :

|               |           |                                      |                               |
|---------------|-----------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Gl. rouges :  | 1.023.000 | Une seule hématie nucléée sur        |                               |
| Gl. blancs :  | 6.200     | toute la préparation.                |                               |
| Hémoglobine : | 25 %      | Plaquettes sanguines très diminuées. |                               |
| Poly          | neutro :  | 74 %                                 | Temps de saignement (Duke) :  |
|               | éosini :  | 2 %                                  | 10 min.                       |
|               | basoph :  | 3 %                                  | » » coagulation : 9 min.      |
|               |           |                                      | Pas de rétraction du caillot. |

|            |          |     |                               |
|------------|----------|-----|-------------------------------|
| Myélo      | neutro : | 6 % | Signe du lacet négatif.       |
|            | éosino : | 1 % | Résistance globulaire normale |
|            | basoph : | 1 % | Wassermann négatif.           |
| Lympho :   |          | 7 % |                               |
| Gd. mono : |          | 3 % |                               |

Malgré divers traitements, en particulier des transfusions sanguines qui ont pour effet d'arrêter momentanément les hémorragies gingivales et intestinales, le malade se cachectise peu à peu et meurt.

Il n'a été possible de pratiquer qu'une autopsie partielle. Les lésions du foie, de la rate et de tous les organes sont banales : on constate des infiltrations myéloïdes un peu partout, les ganglions sont métaplasiés. Il est seulement remarquable qu'au niveau du fémur et des vertèbres la moelle est ferme, sèche, de couleur gris-rose. Au microscope, cette consistance particulière peut être mise en relation avec un épaissement notable des trabécules osseux du réticulum. Le tissu médullaire resserré entre les mailles de ce réseau montre une prolifération intense de la série myéloïde.

Ce degré léger d'ostéosclérose et l'insuffisance hématopoïétique qui est résultée peut expliquer l'anémie intense qu'a présentée ce malade et la diathèse hémorrhagique des dernières semaines.

En prolongeant l'évolution de la maladie, la radiothérapie même splénique a pu contribuer à cette sclérose cicatricielle de la moelle.

Rapprochons de ces observations quelques-uns des cas les plus caractéristiques d'ostéosclérose que nous ayons pu recueillir dans la littérature médicale ; nous pensons par leur exposé sommaire faire mieux ressortir en quoi consiste l'affection.

## I. OSTÉOSCLÉROSE POST-LEUCÉMIQUE

HEUCK : *Leucémie splénique*. Leucémie myéloïde typique chez un homme de 53 ans. Gros foie, grosse rate, ganglions, 200.000 globules blancs. Disparition de la cavité médullaire de tous les os examinés avec sclérose diffuse. On trouve à peine quelques résidus de moelle rosâtre. Aspect leucémique banal des autres organes.

SCHWARZ : *Leucémie avec ostéosclérose et embolies de cellules géantes*. Femme de 42 ans. Rate descendant jusqu'à la symphyse. Hyperplasie ganglionnaire. Sang : R : 4 millions ; B1 : 23 à 40.000. Poly 85 %, myélocytes, éosinophiles, quelques hématies

nucléées. Ostéosclérose généralisée, prolifération myéloïde intense des résidus médullaires. Rate, foie, reins leucémiques avec mégakaryocytes.

SCHMORL : *Leucémie avec évolution vers l'Ostéosclérose*. Homme de 24 ans. Leucémie de marche assez rapide. Ostéosclérose constatée à la nécropsie.

ASSMANN. (V) *Leucémie Lymphoïde*. Diathèse hémorragique sang (post-mortem), très nombreux lymphocytes à l'exclusion presque complète des autres éléments leucocytaires. Côtes, vertèbres et fémur compacts ; dans le suc médullaire lymphocytes et hématies. Rate, foie et ganglions hypertrophiés avec infiltrations lymphocytaires.

## II. OSTÉOSCLÉROSE AVEC RÉACTION MYÉLOÏDE SECONDAIRE DE LA RATE.

ASSMANN (III). Homme de 53 ans. Anémie, splénomégalie, hypertrophie ganglionnaire. Hb. 45% ; — R. 2.863.000 ; — Bl. 14.700 ; — poly. 25% ; — Lympho. 52% ; — Mono. 6% ; — Eosino. 13% ; — Mastz. 0,3% ; — Myélocytes 1% ; — Hemat. nucl. 4%. Ostéosclérose presque complète. Rate 1,900 Kil. : tissu lymphoïde + poly., éosinophiles, normoblastes et mégakaryocytes. Infiltrations lymphoïdes du foie.

JAKSCH : Femme de 24 ans. Anémie progressive de 5 à 1 millions ; leucocytose de 10 à 70.000 avec 7 à 27 % de myélocytes et présence d'hématies nucléées. Splénomégalie avec métaplasie myéloïde, ostéosclérose et périostite.

WADE : *Splénomégalie hématopoïétique avec sclérose de la moelle osseuse*. Tuberculose avec splénomégalie. Splénectomie. Exitus. Moelle osseuse entièrement sclérosée, sans aucun signe d'activité hématopoïétique. Rate : tissu splénique semé de noyaux myéloïdes présentant l'aspect d'une moelle normale, active.

DONHAUSER : Homme de 58 ans. Splénomégalie et Hépatomégalie. Pas de ganglions. Sang : R. : 3.220.000, Bl. : 8950, Hb : 50%. Ni myélocytes ni hématies nucléées. Autopsie : sclérose médullaire diffuse avec aspect histologique normal, en activité, de la moelle restante. Rate : 22/15/8,5 farcie de nodules mous de tissu myéloïde avec abondance des mégakaryocytes. Nécroses dans le foie, reins normaux.

PASTORE : *Pseudoleucémie et Ostéosclérose*. Homme de 23 ans. Pas d'examen clinique. Sang post-mortem : anisocytose, nombreuses hématies nucléées, peu de polynucléaires et de lymphocytes. Ostéosclérose de tout le squelette. Dans les îlots médullaires restants : myélocytes et normoblastes. Grosse rate fibreuse ;

tissu splénique semé de myélocytes et de mégakaryocytes. Gros foie avec infiltrations lymphoïdes périportales.

LINARI : *Ostéosclérose généralisée*. Femme de 23 ans. Luès probable. Fractures multiples. Examen radiologique : opacité diffuse de tout le squelette. Sang : poly. : 50%, lympho. : 35%, Eosino. : 2%, myélocytes : 12,5%, présence d'hématies nucléées. Pas de renseignements sur la rate.

### III. MALADIE D'ALBERS-SCHÖNBERG.

ASSMANN (IV). Nouveau-né à terme. Ostéosclérose intense. Activité hématopoïétique dans les rares résidus médullaires. Gros foie et grosse rate.

KRAUS ET WALTER : *Maladie d'A. Schönberg*. Garçon de 3 ans. Fracture à l'âge de 3 jours. Sang : 2.700.000 ; Bl : 12.800 puis 5.300 avec 13% de myélocytes. Splénomégalie de 350 gr. et ostéosclérose diffuse.

OESTERLIN : *Maladie du sang et des os*. Enfant de 2 ans. Anémie progressive jusqu'à 1.300.000 ; Bl : 11.000 ; apparition de myélocytes, de myéloblastes et d'hématies nucléées peu avant la mort. Splénomégalie myéloïde et ostéosclérose diffuse.

GHORMLEY : *Congénital Osteosclerosis*. Enfant de 8 ans. Sang normal. Radiographie : os denses. disparition des espaces médullaires. Pas de spécification sur le foie, la rate et les ganglions. Lésions analogues chez le père (?).

NADOLNY : *Ostéosclérose diffuse dans l'enfance*. Garçon de 4 mois. Opacité radiologique diffuse des os. Sang : R : 3.300.000 ; Bl : 62.000 ; métamyélocytes : 2,5% ; érythroblastes : 34,5%. Autopsie : rate doublée de volume, myélocytaire ; ostéosclérose.

### IV. OSTÉOSCLÉROSE SANS RÉACTION SPLÉNIQUE.

ZAHN : *Lymphosarcomatose primitive de la moelle*. Homme de 58 ans. Hb. 39%, R. 3.000.000 Bl. : r. d. p., pas de normoblastes. Envahissement général de la cavité médullaire par de l'os spongieux n'épargnant que quelques petits noyaux lymphocytaires. Rate et foie atrophies. Pas de ganglions.

ASSMANN : (I). *Anémie splénique*. Homme de 68 ans. Anémie progressive et splénomégalie. Hb. 55%. — R. 2.300.000. — Bl. : R. d. p., puis Hb. 25%. — R. 1.125.000, un seul normablaste. Ostéosclérose diffuse. La moelle atrophique est envahie par des trabécules osseux néoformés. Grosse rate sans réaction myéloïde.

ASSMANN (II). *Anémie grave*. Homme de 49 ans. Anémie avec diathèse hémorragique. Hb. 16% ; — R. 777.500 ; — Bl. 1.060 ; — poly. 20% ; — Lympho. 77% ; — Mono. 3% ; — Normoblastes 0,1%.

Moelle des côtes, du sternum, des vertèbres, du fémur sclérosée, envahie par des travées osseuses. Les restes du tissu médullaire sont rouges, dépourvus de mégakaryocytes. Rate légèrement hypertrophiée : tissu lymphoïde et quelques mégakaryocytes, pas d'éléments myéloïdes.

\*   ■   \*

Nous voyons par les observations très différentes les unes des autres que nous venons de rapporter que ce que l'on pourrait appeler le « syndrome ostéosclérotique » est complexe et variable. Il est constitué en première ligne par la sclérose médullo-osseuse à laquelle viennent s'adjoindre de façon inconstante l'anémie, la leucémie, la splénomégalie myéloïde et la diathèse hémorragique.

Il faut chercher à préciser les rapports réciproques unissant ces divers éléments.

L'interprétation de l'anémie est simple ; il est évident qu'elle est conditionnée par l'état de la moelle et de la rate. Elle peut prendre deux aspects : ou bien c'est l'anémie grave, progressive, dépourvue des signes habituels de régénération, anémie aplastique par anhématopoïèse et qui passe au premier plan du syndrome clinique ; il en est ainsi dans le cas d'Assmann et dans notre première observation. Plus souvent le sang dénote au contraire à côté de l'anémie une hyperactivité hématopoïétique plus ou moins nette : des hématies nucléées et des myélocytes apparaissent dans la circulation. Cet aspect est dû à la leucémie (ou pseudoleucémie) qui se trouve, à la base de toute l'affection ou bien à l'intervention de la rate dans l'hématopoïèse. Ce n'est souvent qu'un examen détaillé de la formule sanguine et surtout d'autres contingences cliniques, que nous verrons plus loin, qui permettront de distinguer ces deux variétés.

La détermination du rapport entre l'ostéosclérose et la splénomégalie myéloïde est délicate. Baumgarten envisage, nous l'avons dit, l'ostéosclérose comme la guérison relative d'une myélomatose au niveau de la moelle, elle serait ainsi consécutive à une phase antérieure de leucémie mais qui pourrait avoir échappé cliniquement. La splénomégalie myéloïde que l'on constate ne serait donc qu'une rate leucémique banale. Il faudrait pour avoir la preuve absolue d'un tel processus,

pouvoir faire état d'une observation où la leucémie ait été constatée à un moment où la biopsie médullaire et la radiographie osseuse ne révélaient pas encore de sclérose ; la précession de la leucémie serait ainsi indiscutable. En l'absence d'un tel cas il est toujours possible d'objecter la nature vicariante de la splénomégalie myéloïde. Quelques faits prouvent cependant que dans certains cas la leucémie est bien antérieure et l'ostéosclérose secondaire comme le pensait Baumgarten.

1. Les infiltrations leucémiques peuvent s'étendre au parenchyme de tous les organes. Une métaplasie compensatrice serait admissible au niveau de la rate et du foie, organes qui durant la vie intra-utérine ont déjà exercé cette fonction hématopoïétique ; mais si des nodules myéloïdes se retrouvent partout dans l'organisme, il ne peut plus être question de compensation, c'est de la leucémie.

2. La moelle répond fréquemment à une irritation locale (fracture, ostéomyélite) par de la sclérose locale ; on peut admettre de même qu'elle réagisse par de la sclérose diffuse contre une myélomatose qui l'atteint sur toute son étendue.

3. La leucémie sanguine et la grosse rate myéloïde peuvent se rencontrer dans des cas où l'ostéosclérose n'est qu'ébauchée, incapable par conséquent de provoquer une anémie importante ; cette insuffisance toute relative de la moelle ne suffirait pas à justifier une compensation par la rate.

4. Enfin dans un des cas rapportés par Assmann l'ostéosclérose est associée à une leucémie de type lymphoïde ce qui élimine a priori toute idée de compensation.

Nous devons donc admettre, pour certains cas au moins, le point de vue de Baumgarten et considérer que l'ostéosclérose peut être consécutive à une myélomatose. Si malgré la fréquence de la leucémie ce processus ostéosclérotique reste une rareté c'est peut-être qu'il ne peut intervenir que dans des cas particulièrement chroniques, favorables à cette évolution cicatricielle. La radiothérapie, aujourd'hui couramment employée dans de telles affections serait susceptible d'en multiplier les exemples.

D'un autre côté doit-on accepter l'interprétation d'Askanazy, c'est-à-dire la métaplasie myéloïde de la rate secondaire à l'atteinte osseuse, pour certains cas d'ostéosclérose diffuse avec

splénomégalie et souvent réaction myéloïde plus ou moins fruste du sang ? Faut-il, malgré la ressemblance clinique de ces cas avec les précédents, les en séparer complètement en leur attribuant une pathogénie toute différente ? S'il en est ainsi pourquoi cette hématopoïèse compensatrice extra-osseuse serait-elle exceptionnelle et pourquoi ne la verrait-on pas intervenir dans tous les cas d'anémie myélogène, chaque fois que la fonction de la moelle est déficiente ? Le professeur Askanazy en a donné la raison à propos des cas de métastases carcinomateuses multiples de la moelle qu'il rapporta en 1904 ; son explication vaut également pour l'ostéosclérose. Une affection dont nous constatons les traces au niveau de la moelle, peut avoir son origine dans le tissu myéloïde lui-même ou provenir de l'os voisin ; dans le premier cas, s'il s'agit par exemple d'un processus de dégénérescence, c'est le système sanguiformateur dans son ensemble qui est malade, c'est sa fonction qui est essentiellement troublée ; il est impossible qu'elle réapparaisse ailleurs car la capacité latente d'hématopoïèse de la rate ou du foie est atteinte au même titre que celle effective de la moelle. Supposons au contraire que le tissu myéloïde ne soit pas réellement malade, qu'il ne soit lésé que par voisinage, par une affection osseuse ou par des métastases carcinomateuses qui l'étouffent, rien ne s'opposera à ce que la fonction hématopoïétique renaisse ailleurs, spécialement au niveau de la rate et du foie où ce phénomène ne constitue qu'un retour à l'état fœtal. La suppléance n'est donc possible qu'à la suite d'un processus détruisant la moelle pour ainsi dire par hasard, en raison de sa localisation intra-osseuse et non en tant qu'organe hématopoïétique.

Ainsi posées les conditions de cette suppléance, nous pouvons comprendre pourquoi elle se réalise dans les cas d'ostéosclérose d'Assmann, de Pastore, de Wade, de Linari, dans notre deuxième cas, etc. et pourquoi on ne la constate au contraire pas dans d'autres des cas d'Assmann, dans le cas de Zahn et dans notre première observation. Les premiers relèvent d'une lésion osseuse s'étendant secondairement à la moelle, les autres d'une affection primitive du tissu myéloïde (lymphosarcomatose, dégénérescence).

Pour distinguer l'ostéosclérose avec splénomégalie myéloïde

secondaire de celle qui est consécutive à une leucémie, nous pouvons maintenant invoquer les mêmes arguments que précédemment pour justifier cette dernière, mais inverses : la faible intensité de la réaction myéloïde du sang (et certains caractères particuliers de cette réaction que nous verrons en examinant l'aspect clinique de l'anémie ostéosclérotique), le fait que la métaplasie myéloïde se cantonne à la rate et n'atteint pas les autres parenchymes, le fait que la moelle osseuse épargnée par l'ostéosclérose traduit une hyperactivité hématopoïétique sans toutefois présenter la déviation myélocytaire exclusive que l'on voit dans les myéломatoses, enfin l'analogie avec les cas d'Askanazy d'insuffisance médullaire par métastases cancéreuses multiples avec rate myéloïde.

Quant à notre première observation, comme le cas n° 1 d'Assmann elle diffère profondément des autres syndrômes ostéosclérotiques. Tout le tissu médullaire est profondément dégénéré, soit sclérosé soit adipeux ; nulle part on ne retrouve de zones myéloïdes en hyperactivité qui semblent contribuer pour ainsi dire qualitativement à compenser la réduction quantitative de moelle due à l'ostéosclérose. La rate et le foie sont petits ou gros mais présentant également des signes de dégénérescence, on n'y trouve aucune trace d'hématopoïèse de secours. C'est en somme tout le système hématopoïétique qui est dégénéré ; la particularité de ces cas très exceptionnels est de voir cette dégénérescence, cette « myélophthisie » aboutir à de l'ostéosclérose diffuse ; ce fait les distingue de l'anémie aplastique ordinaire, de l'aleucie hémorragique de Franck et de l'« hémogénie » de P. E. Weil, qui se caractérisent également par une atrophie plus ou moins accentuée de la moelle osseuse, mais dans lesquelles on n'a jamais signalé cette dégénérescence particulière qu'est l'ostéosclérose de ce type.

Dans notre cas on constate un état infectueux aigu (angine, fièvre). Faut-il admettre que la dégénérescence ostéosclérotique de la moelle soit due à cette infection, ou bien est-elle antérieure et est-ce elle qu'il faut rendre responsable de l'évolution spécialement grave du cas ? Nous avons dit que la première hypothèse devait être éliminée car les lésions osseuses sont histologiquement certainement plus anciennes que l'infection

clinique, en outre nous relevons dans l'anamnèse du malade quelques légers symptômes d'une débilité latente déjà ancienne de la fonction hématopoïétique.

Il reste la « Maladie d'Albers-Schönberg » dont nous croyons devoir faire un type d'ostéosclérose nettement distinct des précédents. Pour certains auteurs (Kraus et Walter) il n'y aurait pas lieu de faire cette distinction et tous les processus ostéosclérotiques devraient être compris sous cette dénomination de maladie de Schönberg ou Marmorknochenkrankheit. Cela pourrait se soutenir du fait que Schönberg n'a envisagé l'affection que du point de vue particulier de la radiologie en insistant spécialement sur la fréquence des fractures spontanées, or toute ostéosclérose, si elle est suffisamment intense prédispose à ces fractures et se traduit à l'écran par une opacité uniformément exagérée du squelette ; mais un tel critère ne suffit pas à constituer une base nosologique. L'étude clinique et pathologique des cas envisagés par Schönberg chez des enfants montre qu'ils se rapportent à une maladie particulière différent en plusieurs points des ostéoscléroses de l'adulte. C'est à cette forme spéciale que nous restreignons donc l'appellation de Maladie de A. Schönberg.

Il s'agit comme nous le disions plus haut d'une affection congénitale et souvent familiale ; elle ne permet pas une survie de plus de quelques années. La lésion principale consiste en une sclérose généralisée du squelette particulièrement massive, plus complète souvent que dans toute autre forme d'ostéosclérose et que dépeint fort bien le terme d'os de marbre. Malgré leur aspect ces os sont particulièrement cassants et l'attention est souvent attirée par des fractures répétées. La morphologie extérieure de l'os peut être légèrement modifiée, notamment à la base du crâne où les orifices des nerfs crâniens et du trou occipital sont parfois rétrécis (Lorey et Reye), ce qui peut être cause d'hydrocéphalie et de cécité. Toute une symptomatologie neurologique s'associe ainsi à la sclérose ; elle manque toujours en dehors de la maladie d'A. Schönberg.

L'anémie est quelques fois très accusée et il est habituel de trouver au niveau de la rate et du foie les traces d'une compensation hématopoïétique. La sclérose étant, semble-t-il, congénitale, cette hématopoïèse splénohépatique constituerait

une persistance du mode de formation du sang chez le fœtus plutôt qu'un retour à cet état. A cette restriction près, le phénomène est analogue à ce que nous avons vu dans certains cas d'ostéosclérose de l'adulte.

L'étiologie de la Maladie d'A. Schönberg n'est pas parfaitement connue ; des troubles endocriniens ont été invoqués (Laurell et Walgreen, Schmidt) ; il est vraisemblable qu'il s'agit d'une imperfection déjà intrautérine du métabolisme du calcaire (Lorey et Reye) ; c'est ainsi qu'un cas de Schultze présentait, en plus de l'ostéosclérose, de la calcification des artères et de la trachée et des concrétions calcaires dans les reins et la muqueuse de l'estomac.

La sclérose osseuse est donc ici le phénomène strictement primitif et ce sont les autres éléments du syndrome qui en dérivent (anémie, splénomégalie myéloïde, hydrocéphalie, cécité).

\* \* \*

Il est certes des cas d'ostéosclérose, soit chez l'enfant soit chez l'adulte, qui sont moins caractéristiques que les descriptions un peu schématiques que nous avons tenté d'esquisser ci-dessus et dont l'interprétation est difficile ; nous pensons cependant pouvoir donner des syndromes ostéosclérotiques la classification suivante :

**A. La maladie d'Albers-Schönberg est une affection congénitale consistant en une hypercalcification du squelette liée probablement à des troubles endocriniens viciant le métabolisme du calcaire. La réduction de l'hématopoïèse médullaire due à cette prolifération osseuse exagérée est partiellement compensée par une persistance de l'hématopoïèse foetale au niveau de la rate et du foie.**

**B. L'Ostéosclérose diffuse peut être consécutive à une myéломatose leucémique ou aleucémique (leucémie ou pseudo-leucémie myéloïde). Elle constitue une sorte de réaction cicatricielle, s'effectuant au niveau de la moelle osseuse cependant que la maladie poursuit son évolution habituelle dans le reste de l'organisme. Un processus analogue a pu être constaté dans un cas de leucémie de nature lymphoïde.**

**C. L'Ostéosclérose peut être la conséquence de divers processus pathologiques du système osseux (néoplasies,**

infections, intoxications). Le tissu médullaire est détruit par cette prolifération osseuse voisine mais la capacité hématopoïétique de l'organisme restant intacte, elle réapparaît au niveau de la rate sous forme d'une métaplasie myéloïde compensatrice de cet organe. Contrairement à ce que nous voyons dans le groupe précédent la splénomégalie est ici postérieure à l'atteinte médullaire.

D. L'Ostéosclérose peut enfin constituer une modalité particulière de dégénérescence du tissu myéloïde ; l'anhématopoïèse médullaire ne peut alors être remplacée ailleurs car la fonction hématopoïétique de tout l'organisme est atteinte, aussi l'anémie est-elle progressive, aplastique, associée à une diathèse hémorragique. Cliniquement ces cas, très exceptionnels, s'apparentent à l'aleucie hémorragique de Franck ou à l'hémogénie de P. E. Weil.

\* \* \*

HISTOLOGIE. Les altérations histologiques ne sont pas absolument comparables dans les diverses formes d'ostéosclérose et confirment dans une certaine mesure la classification clinique et pathogénique que nous en avons donnée. Le degré le plus complet de sclérose correspond à l'éburnéation ; tout l'os est alors absolument compact comme de l'ivoire, mais ce stade extrême se rencontre rarement sur une grande étendue ; il est propre à quelques cas de maladie de A. Schönberg. Le plus souvent l'os montre une rupture de l'équilibre physiologique entre le tissu myéloïde et la carapace osseuse, mais il n'est cependant pas absolument compact, il persiste quelques traînées de tissu médullaire. Remarquons qu'il est difficile de préciser la limite de l'ossification normale et du premier degré d'ostéosclérose ; c'est ainsi que le professeur Askanazy, à la suite de très nombreux examens médullaires faits dans les cas les plus divers, a pu constater la fréquence à Genève, même chez les enfants, d'un léger degré de sclérose médullaire caractérisé par un épaississement de tous les trabécules osseux sillonnant la moelle et dont quelques-uns sont nettement néoformés. Il est impossible d'expliquer la cause, régionale semble-t-il, de cette ébauche d'ostéosclérose, mais qui reste une trouvaille histologique et ne se manifeste pas cliniquement.

Dans les cas composant notre second groupe où la possi-

bilité d'une hématopoïèse extra-osseuse reste entière, l'ostéosclérose semble en relation avec une sorte d'ostéite condensante très chronique, de nature soit infectieuse soit toxique. Cette ossification secondaire se fait à partir de l'endoste ; les ostéoblastes réapparaissent en grand nombre autour des néotrabécules osseux, envahissant peu à peu la moelle. Le tissu myéloïde est refoulé ; il n'en subsiste que des îlots de plus en plus clairsemés mais dont l'aspect est normal et dénote une pleine activité hématopoïétique.

Tout au contraire dans le cas d'Assmann et le nôtre où il y a dégénérescence de tout le système hématopoïétique, il semble que la sclérose se fasse au niveau même de la moelle sans l'intervention d'ostéoblastes ; cela ne signifie pas que ceux-ci n'aient pas joué un rôle à un moment donné mais le processus est extrêmement lent et nous n'en surprenons à l'autopsie que l'aboutissant : la trame conjonctive médullaire est épaissie, sclérosée et il semble qu'elle ait remplacé les éléments myéloïdes à mesure qu'ils se résorbaient ; toute la moelle est ainsi fibreuse et ressemblerait à celle de l'ostéite fibreuse n'était l'association d'une calcification plus ou moins étendue qu'on ne trouve jamais dans cette affection. Dans les endroits où persiste encore du tissu médullaire on constate qu'il est atrophique, adipeux ; les hémoblastes, les myélocytes et les mégakaryocytes ont presque complètement disparu ; les éléments lymphocytaires résistent par contre un peu mieux à cette dégénérescence complète de la moelle.

Dans la sclérose médullaire post-leucémique nous retrouvons le même épaississement des trabécules osseux, le processus scléroseux s'effectuant sur place comme précédemment ; par contre là où le tissu médullaire subsiste il est hyperplasié et presque exclusivement myéloïde comme dans les leucémies habituellement.

Enfin dans la maladie d'A. Schönberg l'ostéosclérose constitue une sorte de malformation par excès, d'hyperostose congénitale ; l'os complètement compact, éburné, croît concentriquement et comprime la moelle qui peut parfois disparaître complètement.

La *rate* dans l'ostéosclérose leucémique est entièrement myéloïde, c'est la splénomégalie leucémique habituelle. Dans

la métaplasie secondaire à l'insuffisance fonctionnelle de la moelle, on trouve le plus souvent une dissémination de noyaux myéloïdes au milieu du tissu splénique lymphoïde normal. Quelques fois cependant tout le parenchyme de la rate prend l'aspect de la moelle osseuse et se caractérise par l'abondance des érythroblastes et des mégakaryocytes. Lorsque l'ostéosclérose est associée à une altération de l'ensemble du système hématopoïétique, la rate est atrophique et par endroits nécrosée.

**ÉTIOLOGIE.** On sait l'obscurité étiologique entourant la plupart des maladies de l'ossification et de même le peu de précisions que nous possédons sur l'origine des affections du sang. Ces deux inconnues s'ajoutent dans l'ostéosclérose et rendent le problème de son étiologie particulièrement difficile.

Dans l'ostéosclérose leucémique cette étiologie est celle de la leucémie, que nous ignorons ; quant à la raison de cette évolution cicatricielle assez exceptionnelle au niveau de la moelle, elle nous échappe également : on peut supposer soit une chronicité et une bénignité particulière de la myéломatose, soit une capacité spéciale de résistance de l'organisme. Dans le cas que nous rapportons cette évolution pourrait être mise en relation avec le traitement radiologique. Le fait serait à vérifier avec d'autres observations.

Dans tous les cas d'ostéosclérose on n'a pu démontrer que deux fois le rôle de la syphilis (Reiche et Linari) ; on ne saurait donc l'incriminer systématiquement, bien que certains cas soient antérieurs à la pratique de la réaction de Wassermann et que la lues ait pu passer inaperçue.

On serait tenté de mettre cette sorte d'ostéite condensante très chronique que représente notre troisième type d'ostéosclérose en rapport avec l'action de toxines microbiennes ou autres ; c'est ainsi que dans le cas de Wade et dans notre seconde observation on peut nettement invoquer la tuberculose. On pourrait également rapprocher le processus des condensations osseuses obtenues expérimentalement avec des intoxications saturnines ou phosphoriques prolongées (Wenger, Kassovitz, Miva, Stoeltzner). Ce ne sont là que des hypothèses.

Même incertitude en ce qui concerne les myélopathies dégénératives primitives du quatrième groupe ; leur étiologie

est aussi vague que celle de l'anémie aplastique d'Ehrlich ou de l'aleucie de Frank et la grande rareté des cas ne permet pas pour l'instant d'en préciser l'origine. Nous ne surprenons pas le début de l'affection, nous ne constatons que l'atrophie médullaire déjà constituée sans parvenir à l'interpréter. La sclérose n'est pas exclusive ; en certains points on trouve associée de la dégénérescence graisseuse et fibreuse et l'on ne saurait accorder une signification particulière à la prépondérance de l'une de ces formes de dégénérescence sur les autres.

Quant à la maladie d'A. Schönberg, nous avons déjà insisté sur les troubles du métabolisme du calcaire et les lésions endocrines qui semblent être à son origine ; nous n'y revenons pas.

**LES ANÉMIES OSTÉOSCLÉROTIQUES.** Les diverses modifications sanguines constituent à côté de l'opacité radiologique des os le principal symptôme sur lequel on puisse cliniquement s'appuyer pour diagnostiquer l'ostéosclérose et surtout pour en déterminer le type. L'intensité de l'anémie peut naturellement varier suivant le degré de la sclérose, mais surtout la formule leucocytaire peut être complètement différente suivant qu'il y a ou non réaction de la rate et suivant la nature leucémique ou autre du processus primitif.

Dans l'ostéosclérose leucémique la leucémie sanguine est parfois considérable puisqu'en dehors du système osseux l'affection poursuit son évolution normale ; c'est ainsi que dans le cas de Heuck il y avait 200 000 globules blancs. Dans ces conditions l'examen du sang ne permet pas de supposer la sclérose médullaire ; tout au plus une anémie particulièrement intense et compliquée de diathèse hémorragique, mise en rapport avec un épuisement fonctionnel de la moelle osseuse, pourrait-elle faire penser à de l'ostéosclérose qu'il faudrait confirmer par la radiologie.

Dans nombre d'observations d'ostéosclérose la réaction myélocytaire du sang est peu intense et c'est dans de tels cas qu'il est particulièrement délicat de dire s'il s'agit d'une myéломatose aleucémique ou d'une réaction myéloïde secondaire de la rate. Ces cas ont presque tous été indistinctement étiquetés « pseudo-leucémie avec ostéosclérose ». Cette appellation est trop vague si on désigne par là tout ce qui ressemble à la

leucémie sans en être ; elle n'a de sens que si on la ramène à la signification précise que lui donnait Cohnheim de myélomatose (ou lymphadénomatose) sans leucémie sanguine ; mais ainsi comprise cette dénomination de « pseudo-leucémie avec ostéosclérose » ne s'applique qu'à la véritable myélomatose aleucémique compliquée de sclérose médullaire (type Baumgarten) et ne se justifie plus lorsque la spénomégalie myéloïde est compensatrice, secondaire à l'ostéosclérose, même si l'on trouve des myélocytes dans le sang. La séparation de ces deux formes est importante à faire puisque la pathogénie en est, comme nous l'avons vu, complètement différente. Quelques détails hématologiques pourront aider à faire cliniquement cette distinction. La formule sanguine de la splénomégalie myéloïde secondaire se rapproche souvent de celle de l'anémie infantile avec myélémie de von Jacksch-Luzet ; le sang traduit un retour à l'hématopoïèse foetale caractérisé par l'anisocytose et surtout par la grande abondance des hématies nucléées. Par contre dans la myélomatose véritable ce sont principalement les éléments myélocytaires atypiques qui attirent l'attention ; les érythroblastes, parfois anormaux aussi, sont beaucoup moins nombreux que dans le cas précédent.

L'aspect du sang est le même dans la maladie d'A. Schönberg où les myélocytes et surtout les hématies nucléées sont abondants, en rapport apparemment avec l'activité splénique de type foetal.<sup>1</sup>

Tout autre est le syndrome hématologique de l'ostéosclérose liée à une dégénérescence du tissu myéloïde ; l'aspect du sang est celui de l'anémie aplastique. La diminution globulaire est considérable et progressive ; on ne trouve aucun signe de régénération sanguine, pas d'hématies nucléées, pas de myélocytes, une polychromatophilie à peine ébauchée. Les globules blancs sont également atteints, particulièrement ceux de la série myéloïde ; il y a leucopénie avec lymphocytose relative. Les plaquettes sanguines diminuent ou disparaissent même de la circulation et la diathèse hémorragique complète ce tableau d'impuissance totale de l'hématopoïèse.

\* \* \*

Mis à part quelques cas de maladie d'A. Schönberg, nous n'avons connaissance que de l'observation de Linari où le

diagnostic d'ostéosclérose ait été posé du vivant du malade, et encore ne l'a-t-il été que grâce à des fractures répétées. Il serait cependant possible à condition de penser à cette éventualité en présence de toute leucémie particulièrement chronique, dans ces cas souvent mal définis d'« anémie splénique » ou de « pseudo-leucémie » et d'en chercher la confirmation par la radiologie. Des documents radiologiques pris à différentes périodes de la maladie seraient particulièrement intéressants. Dans certains cas d'anémie aplastique les détails d'une précision remarquable que donnent les techniques radiologiques actuelles permettraient vraisemblablement de déceler des stades même légers d'ostéosclérose.

L'opacité de l'os varie naturellement suivant l'intensité de la sclérose ; son profil n'est pas modifié puisque le processus reste purement intra-osseux, mais la fine charpente de la moelle ne se distingue plus, la zone corticale s'épaissit aux dépens de la cavité médullaire qui peut même disparaître complètement. Assmann dans son livre : « Die klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankung » reproduit une semblable radiographie.

On ne confondra pas l'ostéosclérose diffuse avec les « vertèbres d'ivoire » que réalisent certaines métastases cancéreuses ostéoplastiques. Ces opacités sont généralement localisées à la colonne vertébrale ; le néoplasme peut cependant s'étendre à tout le squelette (Recklinghausen 1891) mais alors la tumeur primitive et l'évolution mettront sur la voie du diagnostic.

PRONOSTIC. Ce n'est pas l'intensité seule de la sclérose qui conditionne le pronostic des états ostéosclérotiques. Dans la maladie de Schönberg la survie ne dépasse pas quelques années et les accidents cérébraux jouent un rôle souvent important dans cette évolution.

Si l'ostéosclérose leucémique constitue bien une cicatrisation locale de la myélomatose, ce peut être une « guérison funeste » et l'anémie ostéosclérotique vient aggraver la leucémie et en précipiter l'évolution.

Lorsqu'il y a hyperplasie myéloïde secondaire de la rate, la qualité, l'efficacité de cette réaction de défense doit déterminer, toutes choses égales d'ailleurs, le pronostic ; mais ce dernier reste toujours sévère puisque cette hématopoïèse extra-osseuse ne s'établit qu'à la suite d'une déficience très considérable de la

moelle et que toujours elle est plus ou moins imparfaite et insuffisante.

On conçoit que le pronostic soit plus sombre et l'évolution plus rapide encore dans l'ostéosclérose associée à une anémie aplastique.

THÉRAPEUTIQUES. — Il ne saurait y avoir à proprement parler de traitement de l'ostéosclérose. En dehors de l'indication spécifique rarement posée des arsénobenzols ceux-ci pourraient être utiles à titre d'excitants de l'hématopoïèse.

Une remarque est à faire à propos de la splénectomie et de la radiothérapie. L'extirpation de la rate a donné quelques résultats heureux dans des cas d'anémie splénique, de « Banti », etc., et même pour certains auteurs américains (Mayo, Giffin) elle ne serait plus aussi formellement contre-indiquée que naguère dans les myélomatoses aleucémiques ou leucémiques. Si faute de s'être préalablement assuré par la radiographie, et par une biopsie si possible, de l'état de la moelle, on extirpait une rate « compensatrice », croyant enlever une rate leucémique, l'erreur serait grave puisqu'on annulerait ainsi l'effort de suppléance fait par l'organisme. Il en est de même de la radiothérapie de la rate qui réalise une façon de splénectomie médicale ; il faut se garder de détruire la fonction hématopoïétique splénique si déjà la moelle ne travaille plus.

\* \* \*

Nous avons essayé de préciser les divers types anatomo-cliniques que comprend le syndrome complexe de l'ostéosclérose diffuse. Ce sont des affections peu fréquentes et insuffisamment connues qui mériteraient de nouvelles recherches car leur intérêt est d'ordre général, en rapport avec la physiopathologie de l'hématopoïèse.

---

# BIBLIOGRAPHIE

1. G. ACCOLAS. *L'anémie pernicieuse aplastique*. Thèse de Lyon 1910. — 2. M. ASKANAZY. *Ueber extraüterine Bildung von Blutzellen in der Leber*. Congrès des pathologistes allemands 1904 (volume I). — Idem. Article *Les anémies ostéosclérotiques* dans *Traité d'anatomie pathologique* de Henke-Lubarsch, Vol. 1, Part. II. (Moelle osseuse) à paraître en 1927, Berlin. — 3. ASSMANN. *Beiträge zur ostéosklerotischen Anämie*. Beiträage zur path. Anat. (Zieglers Beiträge) N° 41 ; 1907, p. 565. — Idem. *Klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankung*. Leipzig 1924. — 4. BAUMGARTEN. *Myélogene Pseudoleukämie mit Ausgang in allgemeine Osteosklerose*. Travaux de l'Institut Pathologique de Tübingen 1899. Vol. II, Fasc. 3. — 5. BIGNAMI. *Sopra alcune neoformazioni sistematiche midollari ed osteoperiostali*. Institut path. de Rome, 1898. (cité d'après Pastore). — 6. DONHAUSER. *The human spleen as an hematoplastic organ, as exemplified in a case of splenomegaly with sclerosis of the bone marrow*. Journ. Exper. Med. 1908 ; p. 559. — 7. FABIAN. *Über lymphatische und myeloische Chloro-Leukämie*. Beiträage zur path. Anat. (Zieglers Beiträge) N° 43, 1908, p. 200. — 8. R. K. GHORMLEY. *A case of congenital Osteosclerosis*. Bull. of John Hopkins Hosp. 1922, p. 444. — 9. GOODALL. *Acute myelocythaemia associated with osteosclerosis and other unusual features occurring in an infant*. Edinburgh Med. Journ. 1912 ; p. 500. (cité par GHORMLEY). — 10. HAMMER. *Ueber primäre sarkomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallfieber*. Virchovs Archiv 1894 ; Tom. 137 ; p. 280. — 11. G. HEUCK. *Zwei Fälle von Leukämie mit eigentümlichem Blutresp. Knochemarksbefund*. Virchovs Archiv 1879 ; Tome 78 ; p. 475. — 12. JAKSCH. *Multiple Periostaffektion mit an myelogene Leukämie mahnenden Blutbefund*. Zeitschr. für Heilkunde 1901 ; Tome 22 ; p. 259. — 13. J. KRAUS et A. WALTER. *Zur Kenntnis der A. Schöngergschen Krankheit*. Medizinische Klinik 1925 ; N° 1. — 14. KUPJURWEIT. *Über laetalen Anämien in Greisenalter*. Deutsch. Arch. für klin. Med. 1905 ; N° 5 et 6. — 15. LAURELL et WALLGREN. *Recherches sur un cas de maladie particulière du squelette (osteosclerosis fragilis generalisata)*. Upsala Läkareförenings förhandlingar. Ny följd XXV ; N° 5 et 6. — 16. LEHNDORF et ZACK.

*Myeloïde Leukämie im Greisenalter mit eigenartigen histolog. Befunden.* Virchow Archiv 1924. Tom 247. — 17. A. et E. LINARI. *A proposito de una enfermedad de osteosclerosis generalizada.* Bol. y trab. de la Soc. de Cirurg. de Buenos Aires. 1923 ; p. 709. — 18. LOREY et REYE. *Über Marmorknochen.* (A. Schönbergsche Krankheit). Fortschritte a. d. Gebiete d. Röntgenstrahlen 1923 ; N° 30. — 19. J. MILLER. *A case of osteosclerotic anaemia.* Internat. Ass. Med. Museum Bull. (New York) 1924 ; p. 101. — 20. G. NADOLNY. *Diffuse Osteosklerose im Kindersalter.* Jahrb. für Kinderheilk. 1924 ; F III ; p. 212. — 21. NAUWERK et MORITZ. *Atypische Leukämie mit Osteosklerose.* D. Arch. für Klin. Med. 1905 ; Tome 84 ; N° 5 et 6. — 22. NOTHNAGEL. *Über eine eigentümliche per-niziöse Knochenkrankung* (lymphadenia ossium). Festschrift für R. Virchow 1891 ; N° 2 ; p. 153. — 23. CESTERLIN. *Ein Fall kombinierter Knochen-Bluterkrankung.* Virchow Archiv 1924 ; Tome 247 ; N° 3. — 24. S. PASTORE. *Pseudoleucemia e Osteoscleroti.* Il Policlinico (sezione medica) I XI 1922 ; p. 595. — 25. REICHE. *Osteosklerose und Anämie.* München Med. Woch. 1915 ; p. 944. — 26. SCHLAGENHAUFER. *Über diffuse ossif. Periostitis.* Zeitsch. f. Heilk. 1904 ; N° 25 ; p. 364. — 27. SCHMIDT. *Über angeborene Osteosklerose.* Zentralbl. f. path. Anatomie. Tome 18. — 28. SCHMORL. *Leukämie mit Ausgang in Osteosklerose.* München Med. Woch. 1904 ; p. 537. — 29. ALBERS-SCHÖNBERG. *Röntgenbilder einer seltenen Knochenkrankung.* 1. München Med. Woch. 1904 ; p. 365. 2. Fortschritte auf dem Gebiete d. Röntgenstrahlen, Tome VIII 1904, Tome XI 1907. — 30. SCHWARZ. *Ein Fall von Leukämie mit Riesenzellenembolie und allgemeiner Osteosklerose.* Zeitsch. f. Heilk. (path. Anat.) Tome 22 ; 1902 ; p. 294. — 31. F. SCHULZE. *Das Wesen des Krankheitsbildes der Marmorknochen.* Arch. f. klin. Chir. 1921 ; Tome 118. — 32. WADE. *Splénomégalie hématopoïétique avec sclérose de la moelle osseuse.* Philippine Island Med. Ass. Journ. 1921 ; VII. (anal. dans Arch. Mal. Cœur 1922 ; p. 531.) — 33. WEBB. *Über einen Fall von myeloïde Leukämie mit Osteosklerose und sogen. Riesenembolien.* Thèse Breslau 1911. — 34. ZAHN. *Beiträge zur Geschwulslehre.* Deutsch. Zeitsch. f. Chir. 1885 ; Tome 22 ; p. 1.